
Aus dem Pharmakologischen Institut der
Universität Düsseldorf

Direktor : Prof. Dr. med. K. Greeff

*Differenzierung der negativ inotropen Wirkung von Verapamil,
Bencyclan, Pentobarbital, Dinitrophenol und Kaliumcyanid
durch Erhöhung der extrazellulären Calciumionen-Konzentration
am isolierten Vorhofpräparat des Meerschweinchens*

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors
der Medizin
der Medizinischen Fakultät der
Universität Düsseldorf

vorgelegt von

Barbara Schulz

1979



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41533910_0014

Gedruckt mit Genehmigung der
Medizinischen Fakultät der
Universität Düsseldorf

Der Dekan
gez.: Prof.Dr. Reinauer

I. Berichterstatter
gez.: Prof.Dr. Greeff

II. Berichterstatter
gez.: Priv.-Doz.Dr. Köhle



Meinem verstorbenen Bruder

Inhaltsverzeichnis	Seite
1. Einleitung	1
2. Methodik	3
2.1. Versuchsanordnung	
2.2. Lösungen und verwendete Substanzen	
2.3. Statistik	
3. Ergebnisse	6
3.1. Die Wirkung einer Erhöhung der extra- zellulären Calciumionen-Konzentration	
3.2. Die Wirkung des Verapamil	
3.3. Die Wirkung des Bencyclan	
3.4. Die Wirkung des Pentobarbital	
3.5. Die Wirkung des Dinitrophenol	
3.6. Die Wirkung des Kaliumcyanid	
4. Diskussion	21
5. Zusammenfassung	24
6. Literaturverzeichnis	25

Lebenslauf

1. Einleitung

Die bei der Erregung einer Muskelzelle vermehrt einströmenden Calciumionen aktivieren zusammen mit denen, die aus dem Speichern des sarkoplasmatischen Reticulums freigesetzt werden, die kontraktilen Elemente der Muskelzelle, die ihrerseits in der Lage sind, die für die Kontraktion benötigte Energie durch Hydrolyse von ATP zu gewinnen. Calciumionen sind damit notwendig für die elektromechanische Kopplung, d.h. sie sind Vermittler zwischen den bioelektrischen Vorgängen bei der Erregung an der Membran und der mechanischen Antwort der Herzmuskelzelle (FLECKENSTEIN et al., 1961; FLECKENSTEIN u. GRÜN, 1969). Änderungen des Ausmaßes des Calciumionen-Einstromes bzw. der Calciumionen-Freisetzung während der Depolarisation vermögen die Kontraktionskraft des Herzmuskels im Sinne einer positiv oder negativ inotropen Wirkung zu beeinflussen.

Sympathomimetica, Sympatholytica, Digitalis, Antiarrhythmica und die sogenannten "Calcium-Antagonisten" beeinflussen die Kontraktilität des Herzens ganz oder teilweise über diesen Mechanismus. Da der transmembranäre Calciumionen-Einstrom während der Depolarisation von der extrazellulären Calciumionen-Konzentration abhängig ist (NAYLER, 1967; BIANCHI, 1968), wurde in der vorliegenden Arbeit untersucht, ob und in welchem Umfang die negativ inotrope Wirkung von Verapamil (als Racemat), Bencyclan, Pentobarbital, Dinitrophenol und Kaliumcyanid durch eine

Steigerung der extrazellulären Calciumionen-Konzentration antagonisiert werden kann.

2. Methodik

2.1. Versuchsanordnung

Die Untersuchungen wurden an insgesamt 50 isolierten linken Vorhöfen männlicher Meerschweinchen (Gewicht 303 ± 27 g) vorgenommen. Die Präparation erfolgte nach der von GREEFF et al. (1959) beschriebenen Methode.

Die auf Platinelektroden aufgebundenen Präparate befanden sich in einem 90 ml fassenden Badgefäß, das mit Krebs-Henseleit-Lösung gefüllt war und mit Carbogen (95% O₂, 5% CO₂) begast wurde. Die Badtemperatur betrug $30 \pm 0,5$ °C. Die Vorhöfe wurden mit Rechteckimpulsen von 4 msec Dauer, einer Frequenz von 90/ min und einer Stromstärke, die ungefähr 30% über der Schwellenstromstärke lag, gereizt. Die Kontraktionskraft wurde bei einer Vorbelastung von 1 g mit einem Statham-UC2-Element und einem TF-Verstärker isometrisch gemessen und auf einem Hellige-Mehrkanalschreiber registriert. Zusätzlich wurde die Kontraktionskraftkurve mit einem Differenzierverstärker DP1 (Fa. Mescher) differenziert. Die so ermittelte Kontraktionsgeschwindigkeit wurde ebenfalls auf dem Direktschreiber registriert.

Zunächst wurde in allen Versuchen durch kumulative Zugabe von Calciumionen, die jeweils 3 min einwirkten, eine Konzentrationswirkungskurve für die Calciumionen erstellt. Anschließend wurde die Bad-

lösung gewechselt. Nachdem sich unter der Einwirkung der zu untersuchenden Substanz eine gleichmäßige Kontraktionsamplitude eingestellt hatte, was nach ca. 30 min der Fall war, wurde erneut die Calciumionen-Konzentration kumulativ erhöht. Danach wurde wieder die Badflüssigkeit gewechselt. Alle angegebenen Konzentrationen einer Substanz wurden nacheinander am selben Vorhof angewendet.

In Kontrollversuchen, in denen wiederholte Dosiswirkungskurven mit Calcium an einem Vorhof in den gleichen zeitlichen Abständen, wie sie in den Versuchen mit den Hemmstoffen eingehalten wurden, erstellt wurden, ergab sich keine veränderte Ansprechbarkeit gegenüber Calciumionen.

2.2. Lösungen und verwendete Substanzen

Die Krebs-Henseleit-Lösung hatte folgende Zusammensetzung (mM): NaCl

	118,04
KCl	4,74
CaCl ₂	2,56
MgSO ₄	1,64
KH ₂ PO ₄	1,18
Glucose	10,09
NaHCO ₃	25,0

Zur Herstellung der Gebrauchslösung wurden NaCl, KCl, CaCl₂, MgSO₄ und KH₂PO₄ aus konzentrierten Stammlösungen verwendet. Glucose und NaHCO₃ wurden vor Versuchsbeginn eingewogen.

Verapamil (als Racemat): MG 454,6; Knoll AG, Ludwigs-
hafen

Bencyclan: MG 405,52; Fa. Thiemann, Lünen

Pentobarbital-Natrium: MG 248,3; Serva Feinbiochemica,
Heidelberg

2,4-Dinitrophenol: MG 184,11; Fa. Merck AG, Darmstadt

Kaliumcyanid: MG 65,12; Fa. Merck AG, Darmstadt

Die Lösung der zu untersuchenden Substanzen erfolgte in destilliertem Wasser. Zur Verbesserung der Löslichkeit wurde beim Bencyclan 1 Tropfen in HCl, beim Pentobarbital und beim Dinitrophenol 1 Tropfen in NaOH pro 10 ml Lösung zugesetzt. Die Konzentrationen wurden so gewählt, daß die erste Dosis der zu untersuchenden Substanz eine Depression der Kontraktionskraft um ca. 30%, die höchste Dosis eine um ca. 60% bewirkte.

2.3. Statistik

Die statistische Bewertung der Versuchsergebnisse erfolgte mit dem t-Test für paarige Einzelwerte von STUDENT. Die Zahlenangaben mit Streumaß bedeuten: Mittelwert $\pm$ mittlerer Fehler der Mittelwerte. Die Ergebnisse wurden als signifikant angenommen, wenn $p < 1\%$ war.

3. Ergebnisse

3.1. Die Wirkung einer Erhöhung der extrazellulären Calciumionen-Konzentration

Eine Steigerung der Calciumionen-Konzentration in der Badflüssigkeit von 2,56 mM auf 6,34 bzw. 7,6 mM führt zu einer konzentrationsabhängigen Steigerung von Kontraktionskraft und Kontraktionsgeschwindigkeit. Eine weitere Steigerung der Calciumionen-Konzentration vermag beide Meßgrößen nicht weiter zu steigern (Abb. 1-5).

3.2. Die Wirkung des Verapamil

10^{-7} g/ml ($2,2 \times 10^{-4}$ mM) und 10^{-6} g/ml ($2,2 \times 10^{-3}$ mM) Verapamil bewirken einen Abfall der Kontraktionskraft um 0,50 g (-28%) bzw. um 1,15 g (-64%). Die Kontraktionsgeschwindigkeit nimmt um 21% bzw. um 59% ab. (Abb. 1).

An diesen mit Verapamil vorbehandelten Präparaten lassen sich durch eine Erhöhung der Calciumionen-Konzentration in der Badflüssigkeit sowohl die Kontraktionskraft als auch die Kontraktionsgeschwindigkeit steigern. Die Konzentrationswirkungskurven für die Calciumionen verlaufen unter der Einwirkung von Verapamil bis zu einer Calciumionen-Konzentration von 6,34 mM in der Badflüssigkeit im wesentlichen parallel zur Kontrollkurve ohne Verapamil-

einwirkung. Das Maximum der Kontraktionskraft sowie der Kontraktionsgeschwindigkeit unter der Einwirkung von 10^{-6} g/ml Verapamil wird allerdings erst bei 7,6 mM Calcium erreicht. Die Maximalwerte beider Meßgrößen liegen unter der Einwirkung der untersuchten Verapamildosen nur wenig unter denen der Kontrollversuche ohne Einwirkung von Verapamil.

3.3. Die Wirkung des Bencyclan

$3,16 \times 10^{-6}$ g/ml ($7,8 \times 10^{-3}$ mM) und 10^{-5} g/ml ($2,5 \times 10^{-2}$ mM) Bencyclan bewirken einen Abfall der Kontraktionskraft um 0,38 g (-21%) bzw. um 1,00 g (-65%). Die Kontraktionsgeschwindigkeit nimmt um 26% bzw. um 64% ab. (Abb.2).

Auch an diesen mit Bencyclan vorbehandelten Präparaten lassen sich die Kontraktionskraft und die Kontraktionsgeschwindigkeit durch eine Erhöhung der Calciumionen-Konzentration in der Badflüssigkeit steigern, wobei die Konzentrationswirkungskurven für die Calciumionen bis zu einer Konzentration von 6,34 mM in der Badflüssigkeit annähernd parallel zu derjenigen der unvorbehandelten Vorhöfe verlaufen. Durch Erhöhung der Calciumionen-Konzentration in der Badflüssigkeit auf 8,86 bzw. auf 10,12 mM lassen sich Kontraktionskraft und Kontraktionsgeschwindigkeit auf nahezu die gleichen Maximalwerte steigern wie durch 6,34 mM ohne Einwirkung von Bencyclan.

3.4. Die Wirkung des Pentobarbital

10^{-4} g/ml ($4,0 \times 10^{-1}$ mM) Pentobarbital bewirkt einen Abfall der Kontraktionskraft um 0,68 g (-45%). Die Kontraktionsgeschwindigkeit nimmt um 24% ab (Abb.3).

Auch an diesen mit Pentobarbital vorbehandelten Vorhöfen lassen sich durch eine Erhöhung der Calciumionen-Konzentration in der Badflüssigkeit Kontraktionskraft und Kontraktionsgeschwindigkeit steigern. Die Konzentrationswirkungskurven für die Calciumionen verlaufen dabei annähernd parallel zu denen der unvorbehandelten Vorhöfe in den Kontrollversuchen. Kontraktionskraft und Kontraktionsgeschwindigkeit lassen sich unter der Einwirkung von $4,0 \times 10^{-1}$ mM Pentobarbital durch 10,12 mM Calcium nahezu zum gleichen Maximalwert steigern wie durch 7,6 mM Calcium ohne gleichzeitige Einwirkung von Pentobarbital.

3.5. Die Wirkung des Dinitrophenol

$3,16 \times 10^{-7}$ g/ml ($1,7 \times 10^{-3}$ mM) und 10^{-6} g/ml ($5,4 \times 10^{-3}$ mM) Dinitrophenol bewirken einen Abfall der Kontraktionskraft um 0,80 g (-38% bzw. 1,40 g (-65%). Die Kontraktionsgeschwindigkeit nimmt um 30% bzw. um 59% ab (Abb.4).

An diesen mit Dinitrophenol vorbehandelten Präparaten lassen sich durch eine Erhöhung der Calciumionen-Konzentration in der Badflüssigkeit Kontrak-

tionskraft und Kontraktionsgeschwindigkeit nur geringfügig steigern. Die Konzentrationswirkungskurven für die Calciumionen verlaufen bis zu einer Konzentration von 5,08 mM in der Badflüssigkeit deutlich flacher als unter der Einwirkung von Verapamil, Benzocyclan und Pentobarbital. Eine Erhöhung der Calciumionen-Konzentration in der Badflüssigkeit auf 6,34 bzw 7,6 mM bewirkt nur noch eine minimale Steigerung von Kontraktionskraft und Kontraktionsgeschwindigkeit. Auch durch die höchste verwendete Calciumionen-Konzentration lassen sich bei gleichzeitiger Einwirkung von Dinitrophenol nicht die Werte für die Kontraktionskraft und die Kontraktionsgeschwindigkeit erreichen, die durch 5,08 mM Calcium an nicht mit Dinitrophenol vorbehandelten Präparaten zu erreichen sind.

Ferner entwickelt sich unter der Einwirkung von $5,4 \times 10^{-3}$ mM Dinitrophenol bei einer Calciumionen-Konzentration von 7,6 mM eine Kontraktur.

3.6. Die Wirkung des Kaliumcyanid

10^{-6} g/ml ($1,5 \times 10^{-2}$ mM), $3,16 \times 10^{-6}$ g/ml ($4,9 \times 10^{-2}$ mM) und 10^{-5} g/ml ($1,5 \times 10^{-1}$ mM) Kaliumcyanid bewirken einen Abfall der Kontraktionskraft um 0,28 g (-11%), 0,73 g (-34%) bzw. 1,23 g (-48%). Die Kontraktionsgeschwindigkeit nimmt um 24%, 37% bzw. 60% ab (Abb.5).

An diesen mit Kaliumcyanid vorbehandelten Vorhöfen lassen sich durch eine Erhöhung der Calciumionen-Konzentration in der Badflüssigkeit die Kontraktionskraft und die Kontraktionsgeschwindigkeit nur geringfügig steigern. Die Konzentrationswirkungskurven für die Calciumionen verlaufen bis zu einer Konzentration von 5,08 mM in der Badflüssigkeit ähnlich flach wie in der Versuchsreihe mit Dinitrophenol. Eine Erhöhung der Calciumionen-Konzentration in der Badflüssigkeit auf 6,34 bzw. 7,6 mM bewirkt nur noch eine geringfügige Steigerung von Kontraktionskraft und Kontraktionsgeschwindigkeit. Auch durch die höchste verwendete Calciumionen-Konzentration lassen sich bei gleichzeitiger Einwirkung von Kaliumcyanid nicht die Werte für die Kontraktionskraft und die Kontraktionsgeschwindigkeit erreichen wie durch 5,08 mM Calcium am unvorbehandelten Präparat.

Auch hier entwickelt sich eine Kontraktur. Sie tritt unter der Einwirkung von $1,5 \times 10^{-1}$ mM Kaliumcyanid bei einer Calciumionen-Konzentration von 7,6 mM auf.

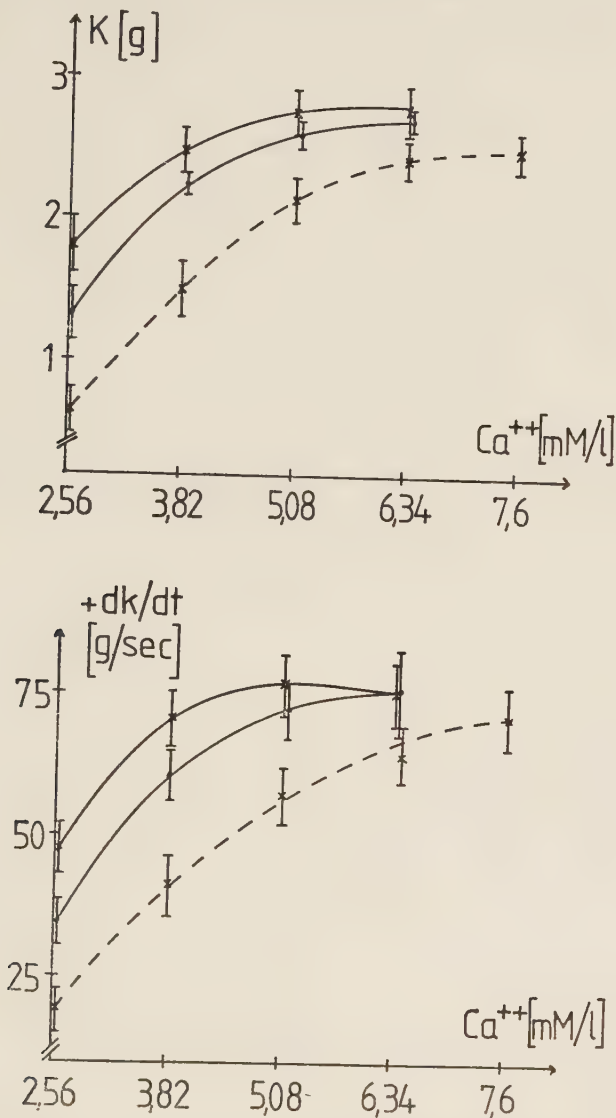


Abb.1: Die Wirkung steigender Calciumionen-Konzentrationen auf die Kontraktionskraft (oberer Teil) und die Kontraktionsgeschwindigkeit (unterer Teil) isolierter linker Vorhöfe von Meerschweinchen bei gleichzeitiger Einwirkung von Verapamil (x---x Kontrolle, ●—● $2,2 \times 10^{-4}$ mM, x—x $2,2 \times 10^{-3}$ mM Verapamil))

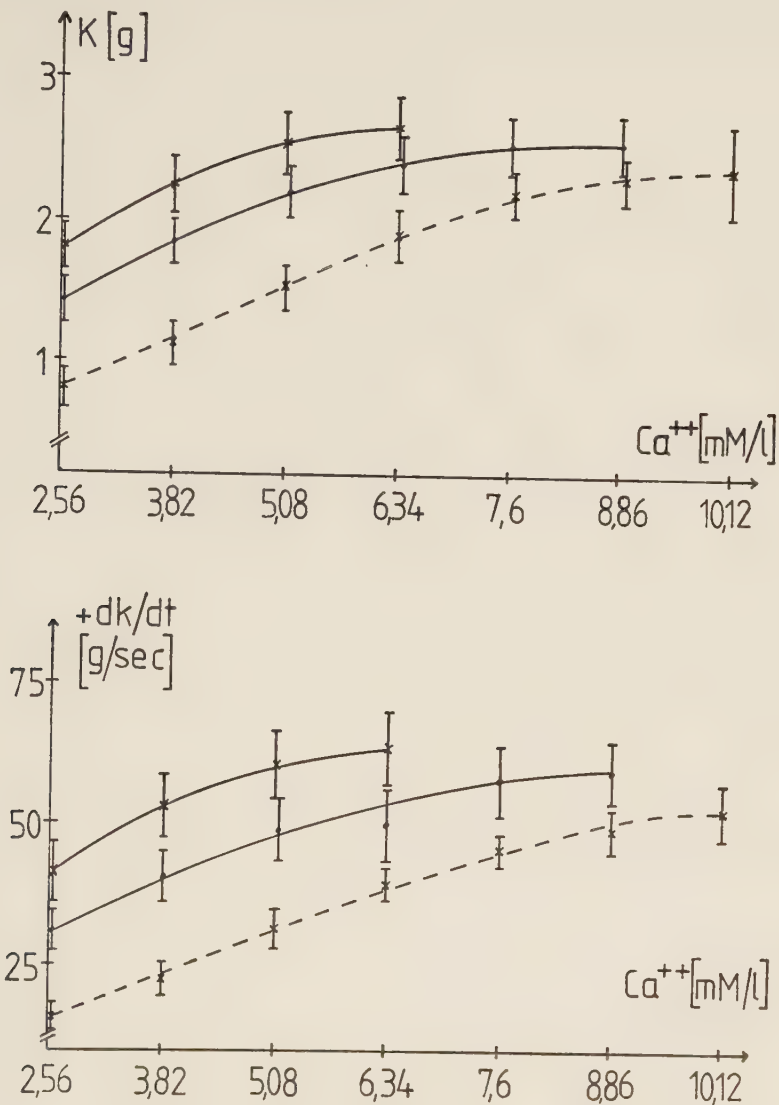


Abb.2: Die Wirkung steigender Calciumionen-Konzentrationen auf die Kontraktionskraft (oberer Teil) und die Kontraktionsgeschwindigkeit (unterer Teil) isolierter linker Vorhöfe von Meerschweinchen bei gleichzeitiger Einwirkung von Bencyclan (x-x Kontrolle, — $7,8 \times 10^{-3}$ mM bzw. x--x $2,5 \times 10^{-2}$ mM Bencyclan)

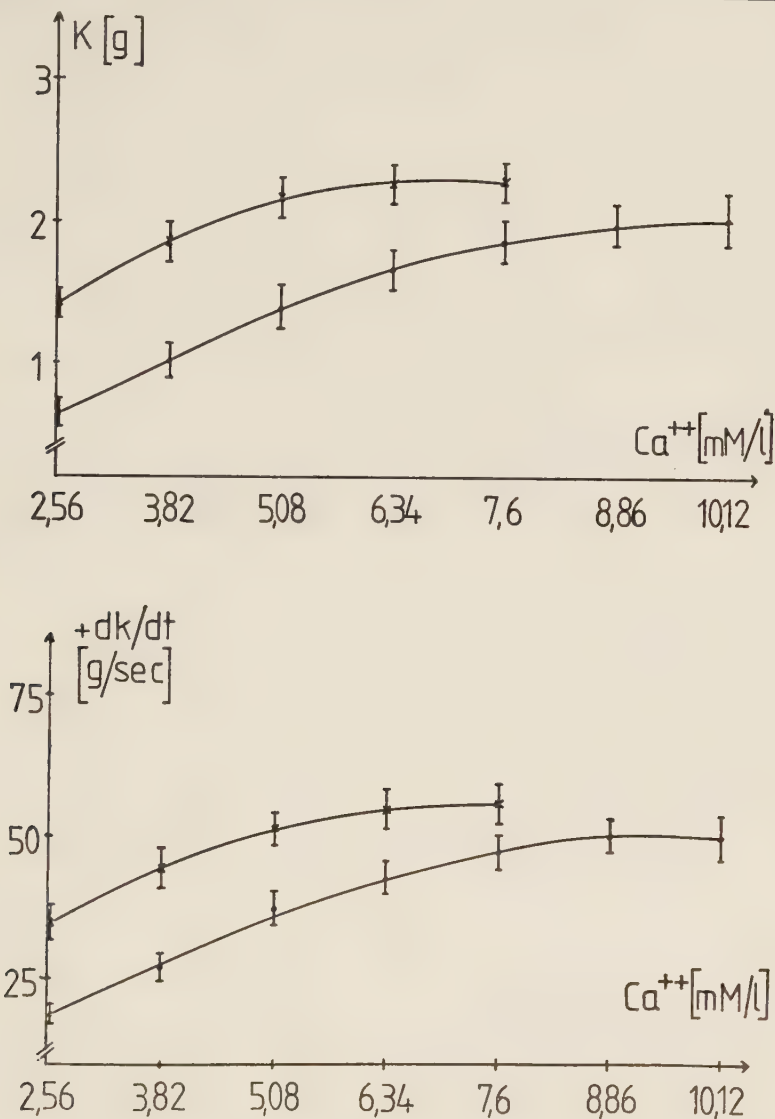


Abb. 3: Die Wirkung steigender Calciumionen-Konzentrationen auf die Kontraktionskraft (oberer Teil) und die Kontraktionsgeschwindigkeit (unterer Teil) isolierter linker Vorhöfe von Meerschweinchen bei gleichzeitiger Einwirkung von Pentobarbital (x-x Kontrolle, — $4,0 \times 10^{-1}$ mM Pentobarbital)

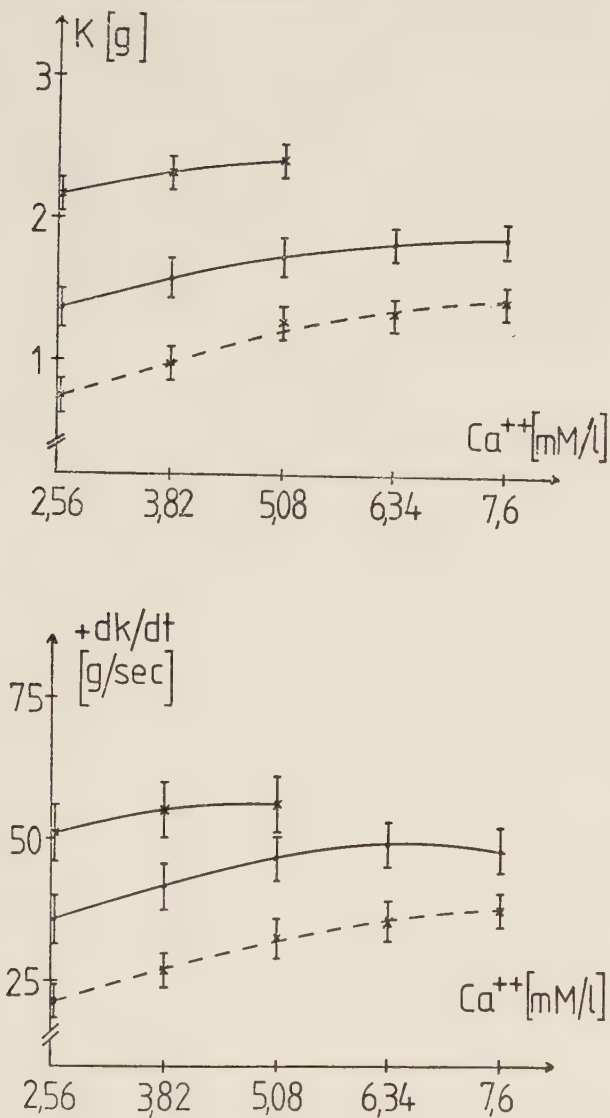


Abb.4: Die Wirkung steigender Calciumionen-Konzentrationen auf die Kontraktionskraft (oberer Teil) und die Kontraktionsgeschwindigkeit (unterer Teil) isolierter linker Vorhöfe von Meerschweinchen bei gleichzeitiger Einwirkung von Dinitrophenol (x—x Kontrolle, •—• $1,7 \times 10^{-3}$ mM bzw. x—x $5,4 \times 10^{-3}$ mM Dinitrophenol)

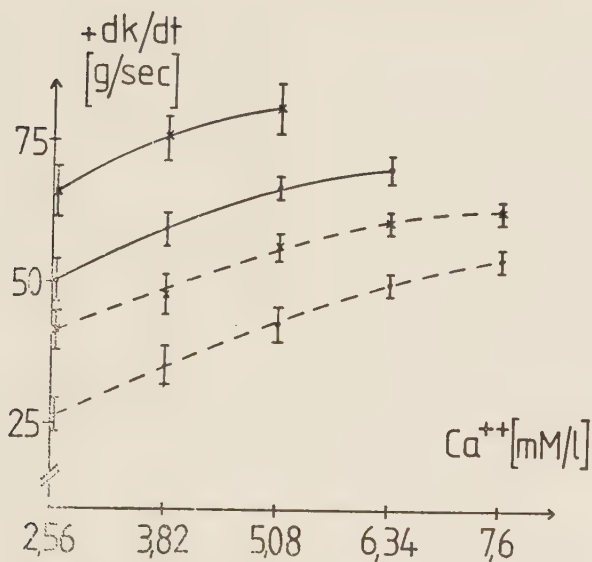
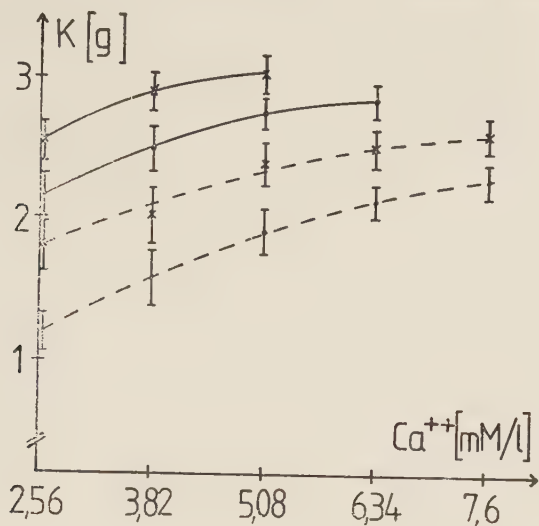


Abb. 5: Die Wirkung steigender Calciumionen-Konzentrationen auf die Kontraktionskraft (oberer Teil) und die Kontraktionsgeschwindigkeit (unterer Teil) isolierter linker Vorhöfe von Meerschweinchen. Bei gleichzeitiger Einwirkung von Kaliumcyanid (x—x Kontrolle, ●—● $1,5 \times 10^{-2}$ mM, x--x $4,9 \times 10^{-2}$ mM bzw. ○---○ $1,5 \times 10^{-1}$ mM Kaliumcyanid)

4. Diskussion

Die negativ inotrope Wirkung von Verapamil, Bencyclan, Pentobarbital, Dinitrophenol und Kaliumcyanid läßt sich durch steigende Calciumionen-Konzentrationen in der Badflüssigkeit in unterschiedlichem Maße antagonisieren: die negativ inotrope Wirkung von Verapamil, Bencyclan und Pentobarbital wird durch eine Erhöhung der extrazellulären Calciumionen-Konzentration nahezu vollständig aufgehoben, wobei die Konzentrationswirkungskurve für die Calciumionen nach rechts verschoben wird, während die depressive Wirkung von Dinitrophenol und Kaliumcyanid nur in begrenztem Umfang wieder aufgehoben werden kann.

Tab.1:

	Konzentration (mM)	Abnahme der Kontraktions- kraft (-%)	Ausgangskraft wie- derherstellende Ca ⁺⁺ -Konz. (mM)
Verapamil	$2,2 \times 10^{-4}$	28	3,19
	$2,2 \times 10^{-3}$	64	4,45
Bencyclan	$7,8 \times 10^{-3}$	21	3,66
	$2,5 \times 10^{-2}$	56	5,93
Pentobarbital	$4,0 \times 10^{-1}$	45	5,08
Dinitrophenol	$1,7 \times 10^{-3}$	38	> 7,6
	$5,4 \times 10^{-3}$	65	> 7,6
Kaliumcyanid	$1,5 \times 10^{-2}$	11	4,18
	$4,9 \times 10^{-2}$	34	6,91
	$1,5 \times 10^{-1}$	48	> 7,6

Die Werte wurden graphisch aus den Abbildungen 1 bis 5 ermittelt.

Die Steigerung der extrazellulären Calciumionen-Konzentration vermag also die negativ inotrope Wirkung von Verapamil, Bencyclan und Pentobarbital zu antagonisieren. Dies ist verständlich, da die genannten Substanzen die Calciumaufnahme in die Zelle hemmen (FLECKENSTEIN et al., 1967; FLECKENSTEIN et al., 1968; FLECKENSTEIN u. GRÜN, 1969; GOLENHOFEN u. LAMMEL, 1972; KOHLHART et al., 1972; KÖHLER et al., 1975). Dadurch wird der intrazelluläre Calciumionengehalt erniedrigt, was zu einer verminderten Aktivierung der Myofibrillen-ATP-ase und damit zu einer Abnahme der Kontraktionskraft und der Kontraktionsgeschwindigkeit führt (FLECKENSTEIN et al., 1961; KAMMERMEIER, 1964; FLECKENSTEIN et al., 1967). Versuche von FLECKENSTEIN et al. (1967), TRITTHART et al. (1969), FLECKENSTEIN (1970), BLEIFELD et al. (1971) und TRITTHART et al. (1971) haben gezeigt, daß das Aktionspotential unter der Einwirkung von Verapamil unverändert bleibt, obwohl die Kontraktionskraft abnimmt. Es ist also zur elektromechanischen Entkopplung gekommen, wie es auch in calciumfreier Lösung geschieht. Zusatz von Calciumionen zu dieser Lösung führt zu einem Wiederanstieg der Kontraktionskraft.

Anders verhalten sich die Vorhöfe, die mit Dinitrophenol und Kaliumcyanid behandelt wurden. Die unter der Einwirkung dieser beiden Substanzen eingetretene Depression der Kontraktionskraft und der Kontraktionsgeschwindigkeit kann durch eine Steigerung der extrazellulären Calciumionen-Konzentration nicht ausgeglichen werden.

Dies ist verständlich, da die Stoffwechselgifte keine Calcium-Antagonisten sind, sondern die oxydative Phosphorylierung (Dinitrophenol) bzw. die Atmungskette (Kaliumcyanid) hemmen, also in Vorgänge eingreifen, auf die Calciumionen keinen Einfluß haben.

Es ist weiterhin auffallend, daß sich unter der Einwirkung von Dinitrophenol und Kaliumcyanid eine Kontraktur entwickelt. Beim Dinitrophenol ist sie ausgeprägter und tritt auch früher auf als beim Kaliumcyanid (unter der Einwirkung von $1,7 \times 10^{-3}$ mM Dinitrophenol gegenüber $1,5 \times 10^{-1}$ mM Kaliumcyanid). Die Kontraktur erklärt sich wahrscheinlich durch eine Aufnahme von Calciumionen in die Muskelzelle und wird durch eine Erhöhung der extrazellulären Calciumionenkonzentration noch gefördert (FLECKENSTEIN et al., 1961; KUTSCHA, 1961).

5. Zusammenfassung

An isolierten elektrisch gereizten linken Vorhöfen des Meerschweinchens wurde untersucht, ob die negativ inotrope Wirkung von Verapamil, Bencyclan, Pentobarbital, Dinitrophenol und Kaliumcyanid durch Erhöhung der extrazellulären Calciumionen-Konzentration aufzuheben ist. Alle fünf Substanzen bewirken eine dosisabhängige Depression der Kontraktionskraft und der Kontraktionsgeschwindigkeit. Die Versuche führten zu folgenden Ergebnissen:

1. Die unter der Einwirkung von Verapamil, Bencyclan und Pentobarbital eingetretene Depression kann durch Erhöhung der extrazellulären Calciumionen-Konzentration vollständig aufgehoben werden.
2. Die unter der Einwirkung von Dinitrophenol und Kaliumcyanid eingetretene negativ inotrope Wirkung läßt sich durch eine Erhöhung der extrazellulären Calciumionen-Konzentration nicht beseitigen.
3. Die angewendete Versuchsordnung ermöglicht die Differenzierung kardiodepressiver Substanzen in solche, die als Calciumantagonisten die Aufnahme oder Bereitstellung von Calciumionen beeinträchtigen, und andere, die über eine Hemmung des Energiestoffwechsels wirken.

6. Literaturverzeichnis

BIANCHI, C.P.:

Cell Calcium

Butherwoth u. Co., London (1968)

BLEIFELD, W., MERX, W. und EFFERT, S.:

Klinische Pharmakologie und Nebenwirkungen einiger Antiarrhythmica

Dtsch.med.Wochenschr. 96, 671-679 (1971)

FLECKENSTEIN, A.:

Zügelung des Myokardstoffwechsels durch Verapamil

Arzneim.Forsch. 20, 1317-1322 (1970)

FLECKENSTEIN, A., DÖRING, H.J. und KAMMERMEIER, H.:

Myokardstoffwechsel und Insuffizienz

Ärztl.Forsch. 21, 1-14 (1967)

FLECKENSTEIN, A., DÖRING, H.J. und KAMMERMEIER, H.:

Einfluß von Beta-Rezeptorenblockern und verwandten Substanzen auf Erregung, Kontraktion und Energiestoffwechsel der Myokardfaser

Klin.Wochenschr. 46, 343-351 (1968)

FLECKENSTEIN, A. und GRÜN, G.:

Reversible Blockierung der elektromechanischen Kopplungsprozesse in der glatten Muskulatur des Rattenuterus mittels organischer Ca^{++} -Antagonisten (Iproveratril, D 600, Prenyl-

amin)

Pfluegers Arch.Physiol. 307, R 26 (1969)

FLECKENSTEIN, A., KAMMERMEIER, H., DÖRING, H.J. und FREUND, H.J.

Zur Wirkungsmechanismus neuartiger Coronardilatoren mit
gleichzeitig Sauerstoffeinsparenden Myokard-effekten,
Prenylamin und Iproveratril

Zeitschr.Kreisf.Forsch. 56, 716-744

und 839-858 (1967)

FLECKENSTEIN, A., SCHWOERER, W. und JANKE, J.:

Parallele Beeinflussung der mechanischen Spannungsentwick-
lung und der Spaltung von Energiereichem Phosphat bei
der Kaliumkontraktur des Froschrektus in Lösungen mit
variiertem K^+ - und Ca^{++} -Gehalt

Pfluegers Arch.Physiol. 272, 483-498 (1961)

GOLENHOFEN, K. und LAMMEL, E.:

Selective Suppression of Some Components of Spontaneous
Activity in Various Types of Smooth Muscle by Iprovera-
tril (Verapamil)

Pfluegers Arch. 331, 233-243 (1972)

KAMMERMEIER, H.:

Verhalten von Adenin-Nucleotiden und Kratinphosphat im
Herzmuskel bei funktioneller Erholung nach längerdauernder
Asphyxie

Verh.dtsch.Gesellsch.Kreislaufforsch. 30, 206-211 (1964)

KÖHLER, E., MOTZER, S. und GREEFF, K.:

Die kardiodepressive Wirkung des Bencyclan

Res.Exp.Med. 165, 111-125 (1975)

KOHLHART, M., BAUER, B., KRAUSE, H. und FLECKENSTEIN, A.:

New Selective Inhibitors of Transmembrane Ca-Conductivity
in Mammalian Myocardial Fibres

Experientia 28, 288-289 (1972)

KUTSCHA, W.:

Die Wirkung verschiedener Kontrakturstoffe auf den Verkürzungsvorgang des Skelettmuskels in Verbindung mit Ca^{++}
und anderen Erdalkali-Ionen

Pfluegers Arch. 273, 409-412 (1961)

NAYLER, W.G.:

Calcium Exchange in Cardiac Muscle: A Basic Mechanism of
Drug Action

Am.Heart J. 73, 279-394 (1967)

TRITTHART, H., FLECKENSTEIN, B. und FLECKENSTEIN, A.:

Einige grundlegende Wirkungen von Antiarrhythmica auf
die Erregbarkeit und Kontraktionsfähigkeit einzelner
Herzmuskelfasern

Naunyn-Schmiedeberg's Arch.Pharmacol. 269, 212-219 (1971)

TRITTHART, H., FLECKENSTEIN, B., HERBST, A. und GRÜN, G.:

Eine neue Gruppe kompetitiver Ca^{++} -Antagonisten (Iproveratril, D 600, Prenylamin) mit starken Hemmeffekten auf die

Elektromechanische Kopplung des Warmblüterm yokard

Pfluegers Arch. 307, R 25 (1969)

Herrn Prof. Dr. med. K. Greeff danke ich für die Überlassung des Themas dieser Arbeit und für die Anregungen bei der Durchführung der Versuche.

Herrn Priv. Doz. Dr. med. E. Köhler danke ich für die Hilfe bei den experimentellen Untersuchungen, der Auswertung der Ergebnisse und der Niederschrift der Arbeit.

Außerdem möchte ich allen Mitarbeitern des Kreislauflabors des Pharmakologischen Institutes der Universität Düsseldorf für ihre freundliche Unterstützung während meiner Versuche in diesem Labor danken.

Lebenslauf

Am 20. März 1952 wurde ich als zweites Kind des Helmut Schulz und seiner Ehefrau Erna, geb. Hinz, in Allmendingen (Alb-Donau-Kreis) geboren. Dort besuchte ich ab 1958 die Grundschule. 1960 wurde mein Vater nach Tuttlingen versetzt, wo ich den Besuch der Grundschule fortsetzte. 1962 bestand ich die Aufnahmeprüfung für die Sexta des Städtischen Gymnasiums Tuttlingen. An dieser Schule legte ich am 16. Juni 1970 die Reifeprüfung ab. Von Juli 1970 bis März 1971 arbeitete ich als Krankenpflegehelferin auf der chirurgischen Abteilung des Kreiskrankenhauses Tuttlingen. Für das Sommersemester 1971 erhielt ich die Zulassung für das Medizinstudium an der Universität Düsseldorf. Hier legte ich am 23. Februar 1972 das Vorphysikum, am 23. Juli 1973 das Physikum und am 23. Dezember das Staatsexamen ab. Nach der Medizinalassistentenz, die ich am Elisabethen-Krankenhaus in Ravensburg absolvierte, begann ich meine Ausbildung zum Facharzt für Anästhesie am Städtischen Krankenhaus in Singen (Hohentwiel).
